

## Patentansprüche

- 5 1. Verwendung von papaverinartigem Vasodilatator zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung ophthalmologischer Fehlfunktionen, die mit Durchblutungsstörungen des Auges verbunden sind oder auf Durchblutungsstörungen des Auges zurückzuführen sind, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung topisch am Auge aufzubringen ist.
- 10
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der papaverinartige Vasodilatator aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Papaverin, Ethaverin, Moxaverin, Elziverin, deren
- 15 pharmakologisch verträglichen Salzen sowie Mischungen davon besteht.
3. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die ophthalmologischen Fehlfunktionen aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Glaukom und mit Diabetes verbundenen ophthalmologischen Fehlfunktionen, wie Neovaskularisationsglaukom,
- 20 ~~Hämorrhagisches Glaukom~~, diabetischer Retinopathie, besteht.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung in der Form von Augentropfen, Augensalben, Augenspray, Augentablette, Gel, Suspension, Emulsion, Pulver oder Granulat vorliegt.
- 25
5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die pharmazeutische Zusammensetzung zusätzlich einen Viskositätsregler umfaßt, wobei der Viskositätsregler eine Viskositätserhöhende Wirkung hat.
- 30

6. Verwendung nach Anspruch 5,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß der Viskositätsregler aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus  
5 Chondroitinsulfat, Polyacrylamid, Polyacrylsäure, Polyacrylharze,  
Polyethylenglykol, Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon,  
Hyaluronsäure, Hyaluronate und Mischungen davon besteht.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung, die papaverinartigen Vasodilatator  
10 und pharmakologisch verträglichen Viskositätsregler umfaßt, wobei der  
papaverinartige Vasodilatator aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus  
~~Ethaverin~~ Moxaverin, ~~Elziverin~~ deren pharmakologisch verträglichen  
Salze sowie Mischungen davon besteht, wobei

15 ~~18. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß der Viskositätsregler aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus  
Chondroitinsulfat, Polyacrylamid, Polyacrylsäure, Polyacrylharze,  
Polyethylenglykol, Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon,  
20 Hyaluronsäure, Hyaluronate und Mischungen davon besteht.~~

*Anspruch*  
8.8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach ~~einem der Ansprüche 7 bis 8,~~  
dadurch gekennzeichnet,  
daß die pharmazeutische Zusammensetzung in der Form von  
25 Augentropfen, Augensalben, Augenspray, Augentablette, Gel,  
Suspension, Emulsion, Pulver oder Granulat vorliegt.

## Verwendung von papaverinartigem Vasodilatator und pharmazeutische Zusammensetzung

Viele Augenkrankheiten sind mit Durchblutungsstörungen verbunden bzw. auf  
5 Durchblutungsstörungen zurückzuführen. Diese Durchblutungsstörungen können  
beispielsweise zu Funktionsstörungen der Sehnerven (Normaldruckglaukom) und der  
Netzhaut führen. Dabei kann es zum einen zu einer Unterversorgung des Auges mit  
Nährstoffen und mithin zu einer chronischen Ernährungsstörung des Augengewebes  
kommen. Von größerer Bedeutung ist jedoch die durch die Zirkulationsstörungen des  
10 Blutflusses bedingte Sauerstoffunterversorgung des Auges, d.h. Hypoxie des Auges.

Bei chronischer Minderdurchblutung des Auges, insbesondere bei vaskulärer  
Sehnervenatrophie, bei fortgeschrittenem Glaukom (ohne Hochdruck) und bei  
Makuladegeneration ist es schwierig, Empfehlungen für eine Therapie  
15 auszusprechen.

Als Therapieansatz könnte versucht werden, den Druckgradienten des Blutstromes  
in den Augengefäßen zu erhöhen, um eine verbesserte Durchblutung zu bewirken.  
Eine solche Vorgehensweise kann jedoch langfristig zu einer Gefäßschädigung  
20 führen.

Zur Dauerbehandlung werden zur Zeit insbesondere Thrombozytenaggregations-  
hemmer wie Acetylsalicylsäure und Medikamente, die die Erythrozytenverformbarkeit  
verbessern, verordnet.  
25

Um allgemein die Durchblutung von Blutgefäßen zu verbessern, können systemisch  
Vasodilatoren verabreicht werden. Es hat sich jedoch gezeigt, daß durch  
systemische Verabreichung von Vasodilatoren eine langfristige Verbesserung der  
Durchblutung in Sehnerv und Netzhaut beim Normotoniker, im Gegensatz zum  
30 Hypertoniker, nicht erreicht werden kann. Des weiteren gibt es Versuchsergebnisse,  
die zeigen, daß eine therapeutisch gesteigerte Durchblutung in anderen  
Körperregionen im Augenbereich zu einer Minderdurchblutung führen kann.

Ein Krankheitsbild, bei dem es zu einer Durchblutungsstörung des Auges kommen kann, ist Diabetes mellitus. Bei Diabetes mellitus kann es zu einer diabetischen Retinopathie kommen. Die diabetische Retinopathie kann im weiteren Verlauf zur Erblindung des Diabetikers führen. Im Zuge der Entstehung der diabetischen Retinopathie kommt es zu einer Minderdurchblutung und Sauerstoffunterversorgung der Netzhaut. Als Folge der sich entwickelnden retinalen Hypoxie und eines Verlusts an Perizyten (Adventitiazellen) setzt eine Proliferation von Endothelzellen mit der Bildung von Mikroaneurysmen und Gefäßneubildungen ein. Es entstehen dabei intraretinale mikrovaskuläre Anomalien. Als Folge davon wird die Minderdurchblutung durch die Bildung eines gefäßverengenden Faktors (EDCF) durch Endothelzellen in der hypoxischen Netzhaut verstärkt.

Es besteht mithin ein Bedarf an einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Therapie einer diabetischen Retinopathie.

Bei Durchblutungsstörungen des Auges, wie beispielsweise bei der vorstehend erwähnten diabetischen Retinopathie, nach einer Zentralvenenthrombose oder Stenose der Aorta carotis kann es zur Gefäßneubildung und mithin zu einem Neovaskularisationsglaukom oder hämorrhagischen Glaukom kommen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Angabe einer Wirkstoffgruppe bzw. eines Wirkstoffs zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Therapie von ophthalmologischen Fehlfunktionen, die mit Durchblutungsstörungen am Auge verbunden sind bzw. auf Durchblutungsstörungen des Auges zurückzuführen sind.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine pharmazeutische Zusammensetzung bereitzustellen, die bei Durchblutungsstörungen des Auges verwendbar ist.

Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe wird durch die Verwendung von papaverinartigem Vasodilatator zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung ophthalmologischer Fehlfunktionen, die mit Durchblutungsstörungen des Auges verbunden sind oder auf

Durchblutungsstörungen des Auges zurückzuführen sind, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung topisch am Auge aufzubringen ist, gelöst.

5 Bevorzugte Weiterbildungen der Verwendung sind in den Ansprüche 2 bis 6 angegeben.

Die Aufgabe der Erfindung wird ferner durch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die papaverinartigen Vasodilatator und pharmakologisch verträglichen Viskositätsregler umfaßt, wobei der papaverinartige Vasodilatator aus  
10 der Gruppe ausgewählt wird, die aus Ethaverin, Moxaverin, Elziverin, deren pharmakologisch verträglichen Salze sowie Mischungen davon besteht, gelöst.

Bevorzugte Weiterbildungen der pharmazeutischen Zusammensetzung sind in den Ansprüchen 8 und 9 angegeben.

15

Die Erfinder haben überraschend gefunden, daß sich papaverinartige Vasodilatoren zur topischen Anwendung am Auge eignen. Die papaverinartigen Vasodilatoren werden auch als muskulotrope Spasmolytika bezeichnet. Die papaverinartigen Vasodilatoren bewirken eine Erschlaffung der Muskulatur durch  
20 direkte Einwirkung auf die glatten Muskelzellen. Unter papaverinartigen Vasodilatoren werden im Sinne der Erfindung Isochinolinderivate verstanden, die als gemeinsames Strukturelement ein Isochinolinringsystem aufweisen und eine vasodilatatorische Wirkung haben.

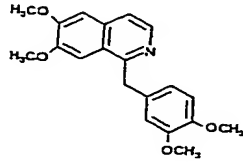
25 Die papaverinartigen Vasodilatoren zeigen in vitro relaxierende Wirkungen auf glattmuskuläre Organe einschließlich arterieller Gefäße. Die Wirkungen der papaverinartigen Vasodilatoren werden auf eine Hemmung der Phosphodiesterase (PDE) und einen dadurch bedingten Anstieg an zyklischem AMP in Muskelzellen zurückgeführt.

30

Gemäß einer bevorzugten Weiterbildung wird der papaverinartige Vasodilatator aus der Gruppe ausgewählt, die aus Papaverin, Ethaverin, Moxaverin, Elziverin, deren pharmakologisch verträglichen Salzen sowie Mischungen davon besteht. Die Strukturformeln der vorgenannten Verbindungen sind nachstehend angegeben:

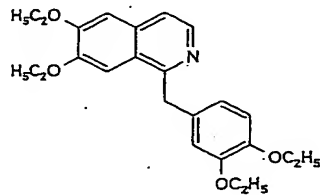
Papaverin (6,7-Dimethoxy-1-veratrylisochinolin):

5



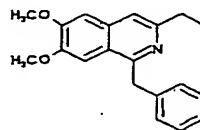
10 Ethaverin (6,7-Diethoxy-1-(3',4'-diethoxybenzyl)isochinolin):

15



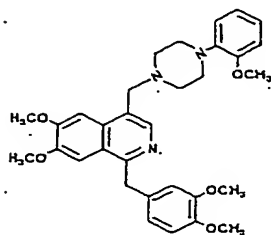
Moxaverin (1-Benzyl-3-ethyl-6,7-dimethoxyisochinolin):

20



Elziverin:

25



30

Sämtliche vorgenannten Wirkstoffe können als freie Base oder als pharmakologisch verträgliches Salz davon, beispielsweise als Hydrochlorid, Sulfat, Amidosulfat, etc., verwendet werden. Die Wirkstoffe können dabei in Form von Säureadditionssalzen vorliegen.

Als geeignet haben sich beispielsweise folgende Salze erwiesen:

Papaverinhydrochlorid, Papaverinsulfat, Ethaverinhydrochlorid,  
Ethaverinamidosulfat, Moxaverinhydrochlorid, Elziverinhydrochlorid.

- 5 Selbstverständlich können auch andere pharmakologisch verträglichen Salze der  
vorgenannten Wirkstoffe oder Mischungen davon verwendet werden.

Als sehr geeignet haben sich Moxaverin bzw. Moxaverinhydrochlorid erwiesen. Der  
Wirkstoff Moxaverin weist äußerst vorteilhaft eine gegenüber Papaverin verringerte

- 10 Toxizität und erhöhte Wirksamkeit auf.

Im Tierversuch hat sich überraschend gezeigt, daß die papaverinartigen  
Vasodilatoren bei topischer Applikation auf die Augenoberfläche für das Auge sehr  
gut verträglich sind.

15

In einer Verträglichkeitsstudie wurden 50 µl einer Moxaverinhydrochlorid-haltigen  
wässrigen Lösung pH 3,0 – 3,5 über einen Zeitraum von 28 Tagen mit vier  
Applikationen pro Werktag und zwei Applikationen pro Wochenendtag in einer  
Einzeldosis in das rechte Auge von jeweils zwölf Albino-Kaninchen gegeben. Das  
20 linke Auge diente jeweils als Kontrolle. Die Bewertung der Augenreaktion erfolgte  
gemäß der Tabelle der EU-Richtlinie 92/69/EEC, Anlage, Verfahren B.5.

Kein Kaninchen zeigte ein Anschwellen der Lider oder irgendeine Rötung der  
Bindehaut. Bei keinem der zwölf Albino-Kaninchen wurden Änderungen der Iris oder  
25 eine Trübung der Cornea beobachtet.

Die papaverinartigen Vasodilatoren, vorzugsweise Papaverin, Ethaverin,  
Moxaverin, Elziverin, deren pharmakologisch verträglichen Salze sowie Mischungen  
davon wirken nach topischer Aufbringung auf die Augenoberfläche lokal relaxierend  
30 auf die Blutgefäße des Auges ein. Diese neuartige, ophthalmologische Verwendung  
der vorgenannten Wirkstoffe vermeidet mithin die bei systemischer Verabreichung  
von Vasodilatoren unerwünschte Wirkung auf sämtliche Blutgefäße des  
Organismus. Die Blutgefäße des Auges werden selektiv erweitert und mithin die  
Durchblutung des Auges verbessert.

Durch die Erweiterung der Blutgefäße des Auges erfolgt eine Verbesserung der Mikrozirkulation und damit eine verbesserte Versorgung des Auges mit Nährstoffen und Sauerstoff über das Blut.

5

Äußerst vorteilhaft erlaubt die erfindungsgemäße Verwendung die Behandlung ophthalmologischer Fehlfunktionen, die mit Durchblutungsstörungen des Auges verbunden sind oder auf Durchblutungsstörungen des Auges zurückzuführen sind.

10

Gemäß einer bevorzugten Weiterbildung werden die ophthalmologischen Fehlfunktionen aus der Gruppe ausgewählt, die aus Glaukom, mit Diabetes verbundenen ophthalmologischen Fehlfunktionen, beispielsweise Neovaskularisationsglaukom, hämorrhagisches Glaukom oder diabetischer Retinopathie, besteht.

15

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist die pharmazeutische Zusammensetzung topisch am Auge aufzubringen.

20

Gemäß einer bevorzugten Weiterbildung liegt die pharmazeutische Zusammensetzung in der Form von Augentropfen, Augensalbe, Augenspray, Augentablette, Gel, Suspension, Emulsion, Pulver oder Granulat vor.

25

Zur Herstellung der Augentropfen und des Augensprays können die Wirkstoffe in üblicher Weise verwendeten Pufferlösungen wie beispielsweise Phosphatpuffer, Acetatpuffer, Acetat-Borat-Puffer, Boratpuffer, Citratpuffer, etc. gelöst oder suspendiert werden.

30

Es hat sich überraschend gezeigt, daß die Wirkstoffe für die Applikation am Auge nicht in gelöster oder vollständig gelöster Form vorliegen müssen. Vielmehr reicht es aus, wenn die Wirkstoffe in Suspension vorliegen. Die Wirkstoffe werden von dem Auge aus der auf die Augenoberfläche aufgetragenen Suspension aufgenommen.

Bei der Herstellung von Augensalben können die Wirkstoffe in üblichen Salbengrundstoffen, beispielsweise in Kohlenwasserstoffgelen mit oder ohne



Emulgatorzusatz, wie beispielsweise Cholesterin, Wollwachs, Wollwachsalkohole, Cetanol, etc. formuliert werden.

- 5      Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfaßt die pharmazeutische Zusammensetzung zusätzlich einen Viskositätsregler.

- 10      Bevorzugt wird der Viskositätsregler aus der Gruppe ausgewählt, die Chondroitinsulfat, Polyacrylamid, Polyacrylsäure, Polyacrylharze, Polyethylenglykol, Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Hyaluronsäure, Hyaluronate und Mischungen davon besteht.

- 15      Als Viskositätsregler werden vorliegend Stoffe bezeichnet, die pharmakologisch verträglich sind und eine viskositätserhöhende Wirkung haben. Vorzugsweise weist der Viskositätsregler ein viskoelastisches Verhalten auf.

- 20      Die viskositätserhöhende Wirkung bewirkt äußerst vorteilhaft, daß die auf die Augenoberfläche aufgebrachte pharmazeutische Zusammensetzung eine erhöhte Verweildauer aufweist und nicht von der Augenoberfläche wieder abfließt.

- 25      Ein sehr geeigneter Viskositätsregler ist Hyaluronsäure oder sind deren Salze. Als Salze der Hyaluronsäure können beispielsweise Kalium-, Natrium-, Calcium- und/oder Magnesiumhyaluronate verwendet werden.

- 30      Vorzugsweise ist das Hyaluronat Natrium-Hyaluronat.

- 35      Hyaluronsäure bzw. Hyaluronat weisen eine strukturelle Ähnlichkeit mit Mucin, der untersten Schicht des dreischichtigen Tränenfilms, auf und sorgen für eine optimale Benetzung der Hornhaut- und Bindehautepitelen.

- 40      Die Hyaluronsäure und/oder das Hyaluronat imitiert damit die Schleimphase des Tränenfilms und verlängert somit die Verweildauer des aufgetragenen Wirkstoffs auf dem Auge, da die Viskosität einem Abfließen entgegenwirkt.

Das Nicht-Newtonsche Fließverhalten der Hyaluronsäure bzw. der Hyaluronate bedingt eine für die Anwendung am Auge hervorragende Eigenschaft, daß nämlich die Viskosität mit zunehmender Schergeschwindigkeit abnimmt. Nach Aufbringung einer Zusammensetzung mit papaverinartigem Wirkstoff und Viskositätsregler, 5 vorzugsweise Hyaluronsäure oder Hyaluronat, auf die Hornhaut des Auges wird über den Lidschlag des Augenlides eine Scherspannung an die pharmazeutische Zusammensetzung angelegt, wodurch die zunächst erhöhte Viskosität erniedrigt wird. Durch den Lidschlag des Augenlides erniedrigt sich die Viskosität, so daß sich ein gleichmäßiger Film auf der Oberfläche des Auges ausbildet. Nach dem Lidschlag 10 erhöht sich die Viskosität, so daß der Film an der Augenoberfläche gut anhaftet. Äußerst vorteilhaft kommt es bei Verwendung von Hyaluronsäure oder deren Salzen als Viskositätsregler zu keiner Visusbeeinträchtigung.

Vorzugsweise weist die Hyaluronsäure und/oder das Hyaluronat ein 15 Molekulargewicht auf, das in einem Bereich von etwa 50.000 bis etwa 10.000.000 Dalton, bevorzugt von etwa 250.000 bis etwa 5.000.000 Dalton, weiter bevorzugt zwischen etwa 500.000 bis 4.000.000 Dalton, noch weiter bevorzugt zwischen etwa 1.500.000 bis 3.500.000 Dalton, liegt.

20 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin eine pharmazeutische Zusammensetzung, die papaverinartigen Vasodilatator und pharmakologisch verträglichen Viskositätsregler umfaßt.

Gemäß einer bevorzugten Weiterbildung wird der papaverinartige Vasodilatator aus 25 der Gruppe ausgewählt, die aus Papaverin, Ethaverin, Moxaverin, Elziverin, deren pharmakologisch verträglichen Salzen sowie Mischungen davon besteht.

Weiterhin ist bevorzugt, daß der Viskositätsregler aus der Gruppe ausgewählt wird, 30 die aus Chondroitinsulfat, Polyacrylamid, Polyacrylsäure, Polyacrylharze, Polyethylenglykol, Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Hyaluronsäure, Hyaluronat und Mischungen davon besteht.

Gemäß einer weiteren Weiterbildung der vorliegenden Erfindung liegt die pharmazeutische Zusammensetzung in der Form von Augentropfen, Augensalbe, Augenspray, Augentablette, Gel, Suspension, Emulsion, Pulver oder Granulat vor.

- 5 Wenn die pharmazeutische Zusammensetzung in trockener Form, bspw. als Pulver oder Granulat, vorliegt, kann diese unmittelbar vor einer Applikation auf die Augenoberfläche in einem flüssigen Träger, bspw. einer sterilen Pufferlösung, gelöst oder suspendiert und nachfolgend appliziert werden.
- 10 Im übrigen wird auf die vorstehenden Ausführungen zur erfindungsgemäßen Verwendung von papaverinartigem Vasodilatator Bezug aufgenommen, die entsprechend für die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung gelten.

- Die Dosierung der papaverinartigen Vasodilatoren hängt von den einzelnen
- 15 Umständen des zu therapierenden Krankheitsbildes sowie der zu therapierenden Person ab. Sofern die Durchblutungsstörungen im Auge zu einem sehr frühzeitigen Zeitpunkt erkannt werden, ist die Dosierung geringer als in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium.
- 20 Die in einer an das Auge zu verabreichenden Einheitsdosierung enthaltenen Menge an papaverinartigem Vasodilatator kann zwischen 0,001 mg/ml und 100 mg/ml, vorzugsweise zwischen 0,1 mg/ml und 50 mg/ml, weiter bevorzugt zwischen etwa 0,5 mg/ml und 10 mg/ml, liegen.
- 25 Vorzugsweise liegt der Wirkstoff als Säureadditionssalz vor. Säureadditionssalze sind in der Regel gut bzw. besser als die freie Base wasserlöslich. Mithin können die vorgenannten Flüssigkeitsformulierungen, wie Tropfen, Spray etc. mit einer wässrigen Pufferlösung hergestellt werden.
- 30 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird Moxaverinhydrochlorid verwendet. Das Moxaverinhydrochlorid wird vorzugsweise als Lösung in wässriger Pufferlösung mit einem pH von 3 – 3,5 verwendet. Nach Aufbringung der wässrigen Lösung auf die Hornhautoberfläche des Auges wird der Wirkstoff Moxaverinhydrochlorid schnell von dem Auge aufgenommen. Moxaverinhydrochlorid kann aber auch als wässrige

Suspension verwendet werden, wobei der Wirkstoff nur teilweise gelöst ist. Vorzugsweise wird Moxaverinhydrochlorid in vollständig gelöster Form in leicht saurer oder neutraler Lösung, vorzugsweise mit einem pH von 3-7,5, verwendet.

- 5 Der Wirkstoff Moxaverin ist auch in hoher Dosierung für den Menschen gut verträglich. Nebenwirkungen des Wirkstoffs Moxaverin sind bislang nicht bekannt geworden. Auch sind keine Wechselwirkungen mit anderen Mitteln bekannt. Somit ist die Verwendung von Moxaverin neben weiteren Wirkstoffen bei der Therapie von ophthalmologischen Fehlfunktionen möglich.

10

Äußerst vorteilhaft bewirken papaverinartige Vasodilatoren, vorzugsweise der Wirkstoff Moxaverin, nicht nur eine Vasodilatation der Blutgefäße im Auge. Papaverinartige Vasodilatoren besitzen auch eine vorteilhafte hämorheologische Wirkung, das heißt, sie verbessern die Fließfähigkeit des Blutes.

15

Mithin bewirken die bei der erfindungsgemäßen Verwendung bzw. bei der Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung verwendeten Wirkstoffe zwei bei der Therapie von Durchblutungsstörungen des Auges äußerst vorteilhafte physiologische Effekte. Zum einen tritt eine

20 Gefäßerweiterung ein, d.h. eine Abnahme des Strömungswiderstandes des Blutgefäßes. Auf der anderen Seite verbessern sich die Fließeigenschaften des Blutes. Durch diesen synergistischen Effekt kommt es zu einer signifikanten Verbesserung der Durchblutung des Auges.

- 25 Der Wirkstoff Moxaverin hat sich dabei als sehr geeignet erwiesen.

Unter Einwirkung von Moxaverin wird die Verformbarkeit von durch Streß, beispielsweise Hypoxie, Hyperosmolarität, Lactazidose, versteiften Erythrozytenmembranen normalisiert. Die induzierte Verbesserung der

30 Verformbarkeit der Erythrozyten führt neben der Gefäßerweiterung zu einer verbesserten Durchblutung des Auges und somit zu einer Linderung der durch die Durchblutungsstörung hervorgerufenen Fehlfunktionen.

In dem nachfolgenden Beispiel wird anhand des Wirkstoffs Moxaverin-Hydrochlorid gezeigt, daß bei topischer Applikation einer Moxaverin-haltigen Lösung auf die Augenoberfläche – im Vergleich zu einer systemischen Applikation- der Wirkstoff Moxaverin in hohen Konzentrationen und langanhaltend vom Auge aufgenommen wird.

Dieses Beispiel wird lediglich zur weiteren Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung gegeben. Die Erfindung ist keinesfalls auf diese beispielhafte Ausführungsform der Erfindung beschränkt anzusehen.

10

### **Beispiel**

#### 1. Herstellung $^{14}\text{C}$ -markierter Moxaverinlösung

15 19,03 g wasserfreie Citronensäure wurden in 200 ml 1 M Natronlauge gelöst. Zu dieser Lösung wurde nachfolgend entmineralisiertes Wasser bis auf 1000 ml zugegeben. 100,75 ml dieser Stammlösung wurden mit 0,1 M HCl gemischt, um 250 ml Pufferlösung mit einem pH von 3 zu ergeben.

20 4,41 mg Moxaverin-Hydrochlorid wurden ad 10 ml mit der vorstehenden Pufferlösung aufgefüllt und gelöst. Zu dieser Moxaverin-haltigen Lösung wurde  $^{14}\text{C}$ -markiertes Moxaverin hinzugeben, bis eine Aktivität von 100  $\mu\text{Ci/ml}$  erhalten wurden. Unter Zugabe von NaCl wurde die Lösung iso-osmolar eingestellt.

25

#### 2. Tierexperimentelle Untersuchung

Die experimentellen Untersuchungen wurden an Kaninchen (männliche, pigmentierte gestreifte holländische Kaninchen, erhältlich bei Irish Farm, Norco, CA, USA) durchgeführt, wobei die Moxaverin-haltige Lösung topisch als auch systemisch verabreicht wurde. Die Aufnahme von Moxaverin wurde nach 30 Minuten sowie nach 30 120 Minuten bestimmt. Für jeden Zeitpunkt und für jede Applikationsart wurde ein Kaninchen verwendet.

### 2.1 Okulare Applikation

- 5 50 µl der unter 1. beschriebenen  $^{14}\text{C}$ -markierten Moxaverinlösung wurden mit einer 100 µl-Pipette in jedes der beiden Kaninchenaugen geträufelt.

### 2.2 Systemische Applikation

- 10 100 µl der unter 1. beschriebenen  $^{14}\text{C}$ -markierten Moxaverinlösung wurden nach Desinfektion des Ohres intravenös in die Seitenvene des Kaninchenohres injiziert.

### 2.3 Probenaufarbeitung

- 15 Nach 30 bzw. 120 Minuten wurden jedem Kaninchen aus der zentralen Arterie des Ohres unter Verwendung einer heparinisierten Spritze Blut abgenommen. Das Heparin verhinderte eine Koagulation des abgenommenen Blutes.
- 20 Nach der Blutabnahme wurden die Kaninchen jeweils durch Verabreichung einer Überdosis Eutha-6 CII- Natriumpentobarbitallösung ( erhältlich bei Western Medical Supply Inc., Arcadia, CA, USA) in die Seitenvene des Kaninchenohres getötet.
- Die Kaninchenaugen wurden dann jeweils wie folgt aufgearbeitet.
- 25 Aus dem ersten Auge wurde jeweils eine Flüssigkeitsprobe des Kammerwassers sowie eine Flüssigkeitsprobe aus dem Glaskörper unter Verwendung einer Spritze entnommen.
- 30 Das zweite Auge wurde zum Zwecke der Gewebegewinnung aufgeschnitten. Mit einem Skalpell der Größe 10 wurde ein Schnitt um das gesamte Auge in etwa 1 cm Abstand zum äußeren Limbus des Auges gesetzt. Die Haut wurde abgehoben, um in die Augenhöhle zu gelangen. Das Gewebe zwischen Augapfel und Augenhöhle wurde durchschnitten. Mit chirurgischen Scheren wurden die vier Augenmuskeln

durchtrennt und der Augapfel wurde aus der Augenhöhle entnommen. Der Sehnerv wurde durchschnitten. Das Auge wurde nachfolgend in 1 x Phosphat-gepufferter Saline (erhältlich von Gibco, Grand Island, NY, USA) gewaschen, um Blut und Haare zu entfernen.

5

Mit Pinzette, Schere und Skalpell wurden die Haut und das Fleisch von der Augenrückseite entfernt. Die um das Auge angeordnete Haut bzw. das Fleisch wurden entlang des Limbus zwischen Haut und Bindehaut (Conjunctiva) abgeschnitten. Nachfolgend wurde die Bindehaut abgelöst. Die Hornhaut (Kornea) wurde entfernt, indem entlang der Lederhaut (Sklera) mit einem Skalpell der Größe 11 geschnitten wurde. Die Iris und der Ziliarkörper wurden zusammen mit der Hornhaut entnommen und vom Gewebe befreit. Die Augenlinse konnte dann mit einer Pinzette entnommen werden. Die Reste des Glaskörpers wurden ausgedrückt und die äußeren Schichten des Augapfels wurden achtmal zerschnitten, um diese flach zu legen.

10  
15

Sämtliche Gewebe wurden in Szintillationsröhrchen überführt, die jeweils 1 ml Gewebesolubilisator (0,5 N Natronlauge, 15 Vol.-% Triton X-100 in Ringerscher Lösung mit Bikarbonat) enthielten. Die Gewebeproben wurden für 12 bis 18 Stunden mit Ultraschall beschallt, um die Gewebe zu zerstören.

20

Nach Abwiegen der Probenröhrchen wurden 5 ml Szintillations-Cocktail Econo-Safe® (erhältlich bei Research Products Intl. Corp., Mount Prospect, IL, USA) zugegeben und nachfolgend die radioaktive Strahlung in einem Szintillationszähler der Fa. Beckman nach Herstellerangaben vermessen.

25

### 3. Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 bis 4 wiedergegeben und in Fig. 1 bis 4 graphisch veranschaulicht. Die Angaben in den Tabellen sind in [mg Moxaverin/g feuchtes Gewebe].

30

Tabelle 1

Wirkstoffmenge im feuchten Gewebe bei okularer Applikation nach 30 Minuten

Gewebe	Experiment 1	Experiment 2	Experiment 3	Mittelwert	SD
Bindehaut	5,4510E-05	8,7953E-04	9,1403E-04	6,1602E-04	4,8659E-04
Hornhaut	5,4061E-04	3,2044E-03	1,8164E-03	1,8538E-03	1,3323E-03
Lederhaut	4,7303E-05	1,3593E-04	1,1713E-04	1,0012E-04	4,6698E-05
Kammerwasser	1,4923E-07	2,6321E-07	1,7533E-07	1,9592E-07	5,9715E-08
Iris / Ziliarkörper	6,2428E-04	1,0949E-03	2,7891E-03	1,5028E-03	1,1386E-03
Augenlinse	4,6171E-05	6,1860E-05	4,0715E-05	4,9582E-05	1,0977E-05
Glaskörperflüssigkeit	5,6527E-08	1,4047E-09	2,8840E-07	1,1544E-07	1,5230E-07
Netzhaut	1,7239E-05	1,3276E-04	1,5094E-04	1,0031E-04	7,2516E-05
Plasma	2,3741E-05	1,8259E-05	1,8702E-05	2,0234E-05	3,0452E-06

5

Tabelle 2

Wirkstoffmenge im feuchten Gewebe bei okularer Applikation nach 120 Minuten

Gewebe	Experiment 1	Experiment 2	Experiment 3	Mittelwert	SD
Bindehaut	1,0247E-04	6,0912E-04	4,0667E-04	3,7275E-04	2,5502E-04
Hornhaut	3,0586E-04	1,6630E-03	1,3481E-03	1,1057E-03	7,1031E-04
Lederhaut	4,6987E-05	1,2822E-04	1,3469E-04	1,0330E-04	4,8875E-05
Kammerwasser	N/A	5,8323E-08	1,2851E-07	9,3417E-08	4,9630E-08
Iris / Ziliarkörper	1,3547E-03	3,5424E-03	4,0576E-03	2,9849E-03	1,4351E-03
Augenlinse	4,2292E-05	3,6044E-05	9,2004E-05	5,6780E-05	3,0664E-05
Glaskörperflüssigkeit	2,7133E-08	7,0237E-10	9,9991E-10	9,6118E-09	1,5175E-08
Netzhaut	1,8933E-04	1,4755E-04	9,5039E-05	1,4397E-04	4,7247E-05
Plasma	1,6619E-05	1,4435E-05	7,6179E-06	1,2891E-05	4,6951E-06

10

Tabelle 3

Wirkstoffmenge im feuchten Gewebe bei systemischer Applikation nach 30 Minuten

Gewebe	Experiment 1	Experiment 2	Experiment 3	Mittelwert	SD
Bindehaut	1,0655E-05	3,7901E-05		2,4278E-05	1,9266E-05
Hornhaut	5,2937E-06	1,1016E-05		8,1549E-06	4,0463E-06
Lederhaut	8,4511E-06	5,8944E-05		3,3698E-05	3,5704E-05
Kammerwasser	2,0291E-09	2,4973E-09		2,2632E-09	3,3107E-10
Iris/Ziliarkörper	2,2898E-04	2,7473E-04		2,5186E-04	3,2350E-05
Augenlinse	9,5659E-07	1,6061E-06		1,2813E-06	4,5927E-07
Glaskörperflüssigkeit	2,6534E-09	1,5088E-09		2,0811E-09	8,0935E-10
Netzhaut	1,0666E-04	1,5425E-04		1,3046E-04	3,3651E-05
Plasma	2,8375E-05	4,9032E-05	2,5855E-05	3,4421E-05	1,2716E-05

15



Tabelle 4

Wirkstoffmenge im feuchten Gewebe bei systemischer Applikation nach 120 Minuten

Gewebe	Experiment 1	Experiment 2	Experiment 3	Mittelwert	SD
Bindehaut	2,7539E-05	1,5261E-05	2,6009E-05	2,2936E-05	6,6909E-06
Hornhaut	1,0406E-05	4,6148E-06	7,8042E-06	7,6083E-06	2,9006E-06
Lederhaut	1,4230E-05	1,1476E-05	1,6272E-05	1,3993E-05	2,4068E-06
Kammerwasser	2,3412E-09	1,8210E-09	1,8210E-09	1,9944E-09	3,0034E-10
Iris / Ziliarkörper	1,2211E-04	1,6708E-04	1,8802E-04	1,5907E-04	3,3677E-05
Augenlinse	1,3706E-06	2,0870E-06	1,1854E-06	1,5477E-06	4,7617E-07
Glaskörperflüssigkeit	1,5608E-09	9,6772E-10	1,3267E-09	1,2851E-09	2,9872E-10
Netzhaut	9,5067E-05	8,3068E-05	5,3855E-05	7,7330E-05	2,1197E-05
Plasma	2,4420E-05	2,1190E-05	2,2250E-05	2,2620E-05	1,6465E-06

5

In Fig. 1 bis 4 sind jeweils die gemittelten Meßwerte aus den Tabellen 1 bis 4 aufgetragen.

Aus Fig. 1 und Fig. 2 ist deutlich zu erkennen, daß sich der Wirkstoff Moxaverin bei  
 10 okularer Applikation in der Bindehaut, der Hornhaut, der Iris und dem Ziliarkörper  
 sowie in der Netzhaut anreichert. Nach 120 Minuten hat die Konzentration in der  
 Bindehaut und der Hornhaut abgenommen, wohingegen sich die  
 Wirkstoffkonzentration in der Iris und dem Ziliarkörper nahezu verdoppelt hat. In der  
 Netzhaut ist die Konzentration an Moxaverin nach 120 Minuten, verglichen mit dem  
 15 Zeitpunkt nach 30 Minuten, um etwa 50 % erhöht.

Die Ergebnisse zeigen, daß der Wirkstoff Moxaverin nach topischer Aufbringung auf  
 der Augenoberfläche sehr gut vom Auge aufgenommen wird.

20 Bei systemischer Verabreichung von Moxaverin wird nach 30 Minuten eine  
 Konzentration in der Netzhaut erreicht, die leicht über derjenigen bei topischer  
 Verabreichung liegt.

Die Konzentration von Moxaverin in der Iris bzw. dem Ziliarkörper ist bei  
 25 systemischer Applikation zum Zeitpunkt 30 Minuten etwa um den Faktor 6 kleiner als  
 bei topischer Applikation. Nach 120 Minuten ist die Moxaverinkonzentration in der Iris

bzw. dem Ziliarkörper nach systemischer Applikation etwa um den Faktor 18 kleiner als bei topischer Applikation.

5 Des weiteren ist anzumerken, daß die Moxaverinkonzentration in der Iris bzw. dem Ziliarkörper zum Zeitpunkt 120 Minuten nur etwa 63 % der Konzentration nach 30 Minuten bei systemischer Applikation beträgt. Bei topischer Applikation erhöht sich hingegen die Konzentration von Moxaverin in der Iris bzw. dem Ziliarkörper vom Zeitpunkt 30 Minuten bis zum Zeitpunkt 120 Minuten etwa um den Faktor 2.

10 Ebenfalls nimmt bei systemischer Applikation die Moxaverinkonzentration in der Netzhaut von 30 bis 120 Minuten um den Faktor 1,6 ab, wohingegen sie bei topischer Applikation in dem gleichen Zeitraum um den Faktor 1,4 zunimmt.

15 Diese Ergebnisse zeigen deutlich, daß bei gleicher Applikationsmenge der Wirkstoff Moxaverin bei topischer Applikation vom Auge besser aufgenommen wird und eine deutlich längere biologische Verfügbarkeit im Auge aufweist. Mithin erlaubt die topische Applikation von Moxaverin am Auge eine deutlich längere und stabilere Therapie, als dies bei systemischer Applikation von Moxaverin möglich ist.

20 Die vorteilhafte topische Verabreichung von paraverinartigem Vasodilatator wurden beim vorstehenden Beispiel anhand von Moxaverin gezeigt.

## Patentansprüche

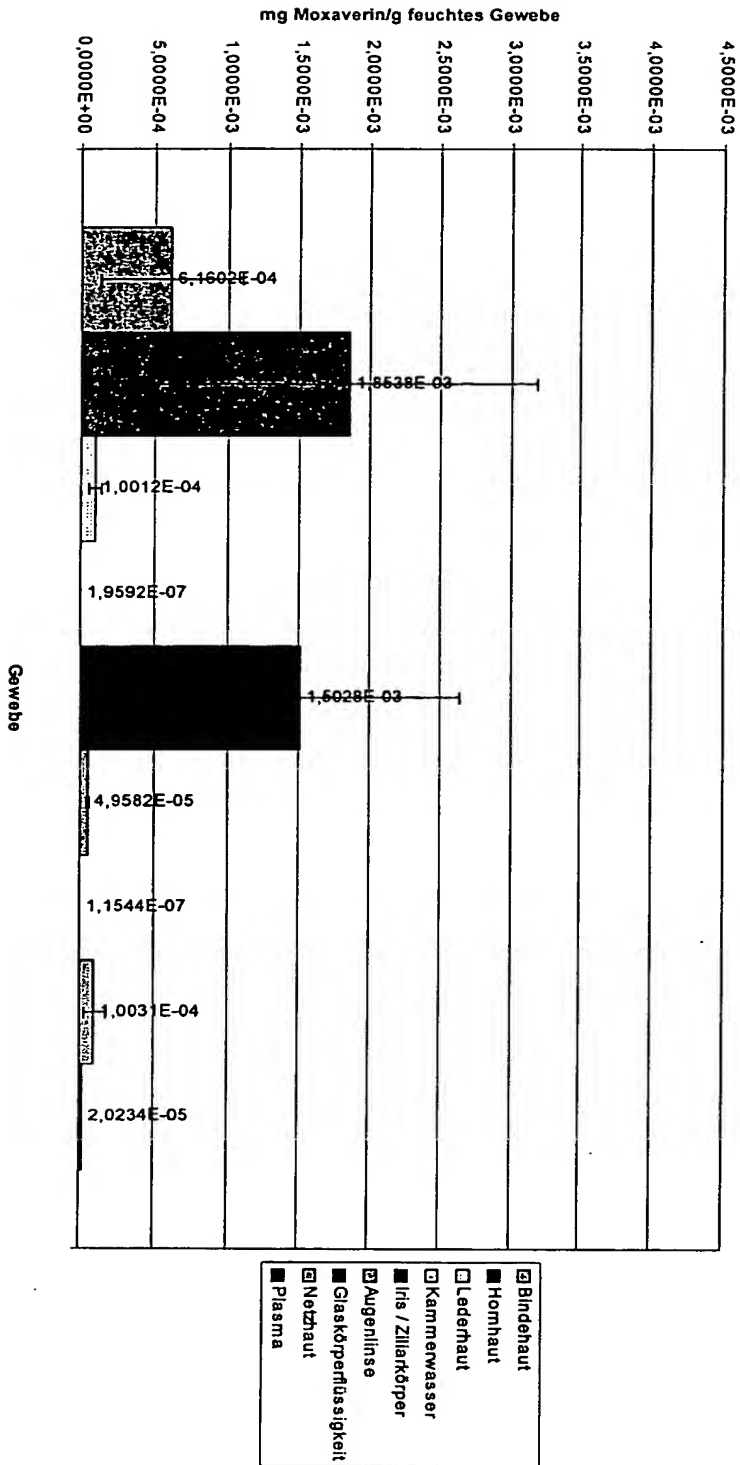
- 5    1.    Verwendung von papaverinartigem Vasodilatator zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung ophthalmologischer Fehlfunktionen, die mit Durchblutungsstörungen des Auges verbunden sind oder auf Durchblutungsstörungen des Auges zurückzuführen sind, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung  
10    topisch am Auge aufzubringen ist.
2.    Verwendung nach Anspruch 1,  
         dadurch gekennzeichnet,  
         daß der papaverinartige Vasodilatator aus der Gruppe ausgewählt wird,  
15    die aus Papaverin, Ethaverin, Moxaverin, Elziverin, deren pharmakologisch verträglichen Salzen sowie Mischungen davon besteht.
3.    Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
         dadurch gekennzeichnet,  
20    daß die ophthalmologischen Fehlfunktionen aus der Gruppe ausgewählt werden, die aus Glaukom und mit Diabetes verbundenen ophthalmologischen Fehlfunktionen, wie Neovaskularisationsglaukom, hämorrhagisches Glaukom, diabetischer Retinopathie, besteht.
- 25    4.    Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3,  
         dadurch gekennzeichnet,  
         daß die pharmazeutische Zusammensetzung in der Form von Augentropfen, Augensalben, Augenspray, Augentablette, Gel, Suspension, Emulsion, Pulver oder Granulat vorliegt.  
30
5.    Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
         dadurch gekennzeichnet,  
         daß die pharmazeutische Zusammensetzung zusätzlich einen Viskositätsregler umfaßt.

6. Verwendung nach Anspruch 5,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß der Viskositätsregler aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus  
5 Chondroitinsulfat, Polyacrylamid, Polyacrylsäure, Polyacrylharze,  
Polyethylenglykol, Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon,  
Hyaluronsäure, Hyaluronate und Mischungen davon besteht.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung, die papaverinartigen Vasodilatator  
10 und pharmakologisch verträglichen Viskositätsregler umfaßt, wobei der  
papaverinartige Vasodilatator aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus  
Ethaverin, Moxaverin, Elziverin, deren pharmakologisch verträglichen  
Salze sowie Mischungen davon besteht.
8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 7,  
15 dadurch gekennzeichnet,  
daß der Viskositätsregler aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus  
Chondroitinsulfat, Polyacrylamid, Polyacrylsäure, Polyacrylharze,  
Polyethylenglykol, Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon,  
20 Hyaluronsäure, Hyaluronate und Mischungen davon besteht.
9. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 7 bis 8,  
C dadurch gekennzeichnet,  
daß die pharmazeutische Zusammensetzung in der Form von  
25 Augentropfen, Augensalben, Augenspray, Augentablette, Gel,  
Suspension, Emulsion, Pulver oder Granulat vorliegt.

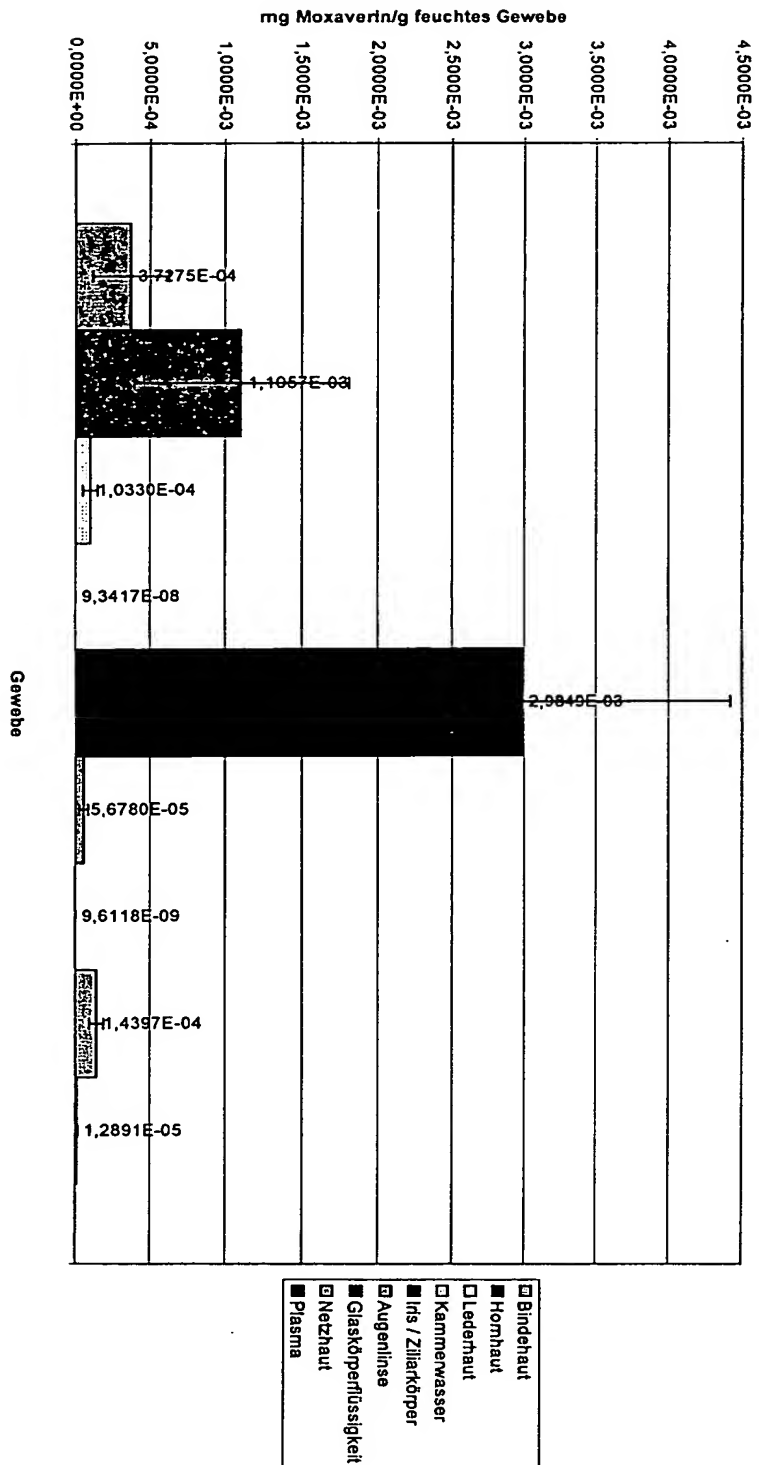
### **Zusammenfassung**

- Die Erfindung betrifft die Verwendung von papaverinartigem Vasodilatator zur
- 5 Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung ophthalmologischer Fehlfunktionen, die mit Durchblutungsstörungen des Auges verbunden sind oder auf Durchblutungsstörungen des Auges zurückzuführen sind, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung topisch am Auge aufzubringen ist. Die Erfindung betrifft weiterhin eine pharmazeutische Zusammensetzung, die
- 10 papaverinartigen Vasodilatator und pharmakologisch verträglichen Viskositätsregler umfaßt.

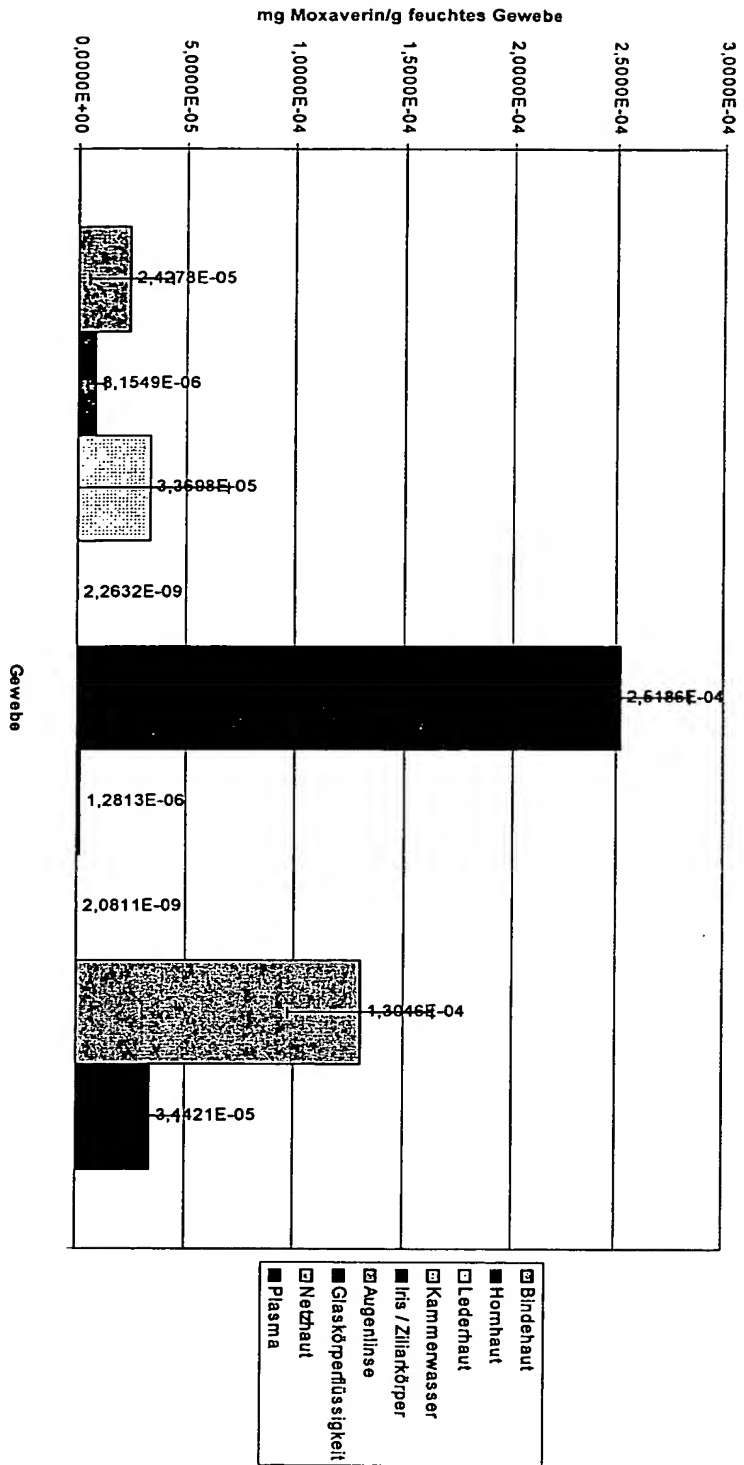
Wirkstoffmenge im feuchten Gewebe, okular 30 min



Wirkstoffmenge im feuchten Gewebe, okular 120 min



Wirkstoffmenge im feuchten Gewebe, systemisch 30 min





Wirkstoffmenge im feuchten Gewebe, systemisch 120 min

